

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年8月22日 (22.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/064133 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/404, 9/16, 9/20, 9/48, 9/52, 9/06, 9/70, 9/50, 47/32

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01223

(22) 国際出願日: 2002年2月14日 (14.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-040809 2001年2月16日 (16.02.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8524 大阪府 大阪市 中央区 道修町2丁目6番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 杉本 忠則 (SUGIMOTO,Tadanori) [JP/JP]; 〒532-0003 大阪府 大阪市 淀川区 宮原5丁目6番6-902号 Osaka (JP). 古谷 泰治 (FURUTANI,Yasushi) [JP/JP]; 〒659-0014 兵庫県 芦屋市 翠ヶ丘町17番2 Hyogo (JP). 岩田 基数 (IWATA,Motokazu) [JP/JP]; 〒569-1024 大阪府 高槻市 寺谷町27番26号 Osaka (JP). 栗山 輝明 (KURIYAMA,Teruaki) [JP/JP]; 〒579-8066 大阪府 東大阪市 下六万寺町1丁目10番40-904号 Osaka (JP). 桜垣 勝 (HIGAKI,Masaru) [JP/JP]; 〒555-0012 大阪府 大阪市 西淀川区 御幣島2丁目10番12-904号 Osaka (JP). 栗田 秀雄 (KURITA,Hideo) [JP/JP]; 〒561-0854 大阪府 豊中市 稲津町1丁目5番4-206号 Osaka (JP).

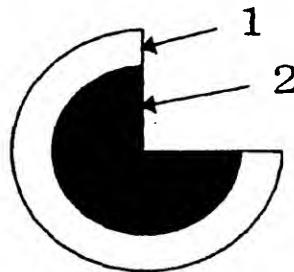
(74) 代理人: 青山 保 . 外 (AOYAMA,Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区 城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

/統葉有/

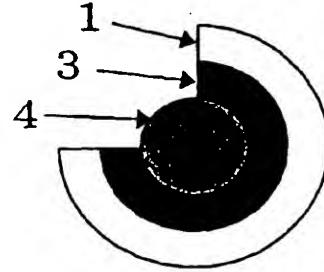
(54) Title: PREPARATIONS FOR CONTROLLING CONCENTRATION IN BLOOD

(54) 発明の名称: 血中濃度制御製剤

1-A



1-B



(57) Abstract: A method of controlling the concentration of β_3 adrenalin receptor in blood to thereby regulate the effect of blood insulin on the expression of the drug effect of a β_3 adrenalin receptor agonist in case of administering the β_3 adrenalin receptor agonist; and preparations appropriate for controlling the β_3 adrenalin receptor concentration in blood.

(57) 要約:

β_3 アドレナリン受容体作動薬を投与した際、血中インスリンによる β_3 アドレナリン受容体作動薬の薬効発現に及ぼす影響を抑えるように、 β_3 アドレナリン受容体の血中濃度を制御する方法およびその β_3 アドレナリン受容体の血中濃度の制御に適した製剤を提供する。

WO 02/064133 A1

BEST AVAILABLE COPY



(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドンスノート」を参照。

明細書

血中濃度制御製剤

5 技術分野

本発明は、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度制御方法および血中濃度制御製剤に関し、殊に β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度を、薬効発現にとって最も望ましく制御する方法およびその制御に適した製剤に関する。

また、本発明は、アルカリ化剤、アミノ酸およびゼラチンから選ばれる1種または2種以上と[3-[(2R)-[(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエステルを含有してなる製剤に関し、殊にアルカリ化剤、アミノ酸およびゼラチンから選ばれる1種または2種以上を配合することにより、[3-[(2R)-[(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエステルの十分な安定性を得ることができる製剤に関する。

背景技術

β_3 アドレナリン受容体は主に脂肪細胞に分布しており、交感神経刺激(カテコラミン)によって白色脂肪組織では脂肪分解を、また褐色脂肪組織では熱産生を誘発する。 β_3 アドレナリン受容体作動薬(以下、 β_3 アゴニストと記すこともある)はこれらの薬理作用に基づくエネルギー消費の促進作用によって、齶歯類に対する反復投与で体重を減少させ、抗肥満作用を示す。また、 β_3 アゴニストは同じく齶歯類に対する反復投与で、インスリン抵抗性の改善に基づく抗糖尿病作用も示す。更に、 β_3 受容体が齶歯類の消化管にも存在し、モルモットの摘出結腸に対する収縮抑制作用を示すことも知られている。以上のことから、 β_3 アゴニストは抗肥満薬、抗糖尿病薬および過敏性腸症候群治療薬として有用であり、その開発が期待されている。このような β_3 アゴニストの薬理作用や各種疾患に対する治療薬としての有用性は文献に詳しく記載されている(Annual Review of

Pharmacology and Toxicology 37巻(1997年)421~450頁(以下、文献1と記す)、およびDiabetes & Metabolism 25巻(1999年)11~21頁)。

5 β_3 受容体の構造と機能の研究から、 β_3 受容体は7回膜貫通構造をもつ典型的なGTP蛋白質結合型受容体で、おもに促進性GTP結合蛋白質と共に役することが知られている(文献1)。また、交感神経の興奮(カテコラミン、おもにノルエピネフリン)による受容体刺激は、細胞内ではアデニル酸シクラーゼの活性化、cAMP濃度上昇およびcAMP依存性タンパク質リン酸化酵素(protein kinase A)(以下、PKAと記すこともある)の活性化によって種々の機能性蛋白質に伝達されることが明らかとなっている(文献1)。白色脂肪細胞では、ホルモン感受性リバーゼ(以下、HSLと記すこともある)が活性化され、脂肪分解が促進される。また、褐色脂肪細胞ではcAMP応答配列結合タンパク質が活性化され、脱共役蛋白質1の遺伝子発現が誘導され、ミトコンドリアにおける熱産生が促進される(文献1)。これらの薬理作用が基盤となって β_3 アゴニストによる β_3 受容体の刺激作用により抗肥満作用、抗糖尿病作用などの薬効が発現される。

10 15 一方、インスリンがカテコラミン誘発性の脂肪分解を抑制することはよく知られている(Metabolism 1巻(1984年)76~81頁)。これは、インスリンが環状ヌクレオチドの分解酵素であるホスホジエステラーゼ3Bを活性化するためであり、これによって脂肪細胞内のcAMP濃度が低下する結果、cAMP依存性のPKAの活性低下と、PKAによって活性化されるHSLの活性が低下することによるものである(Molecular and Cellular Biology 19巻(1999年)6286~6296頁、およびJournal of Biological Chemistry 275巻(2000年)10093~10098頁)。この事実は、 β_3 アゴニストの薬理作用のひとつである脂肪分解作用がインスリンによって減弱されることを示唆している。

20 25 β_3 アゴニストによる病態の改善や薬理作用の発現と白色脂肪細胞における β_3 受容体の機能との関係としては、肥満糖尿病モデルのKK-A'Kaマウスを用いた実験から β_3 アゴニストの抗糖尿病作用(インスリン抵抗性改善作用)が β_3 アゴニストの脂肪分解作用と熱産生作用に基づく白色脂肪細胞の小型化であること(Diabetes 50巻(2001年)113~122頁)、また、遺伝子操作マウスを用いた実験から β_3 アゴニストによるエネルギー消費促進作用(熱産生)、イ

インスリン分泌促進作用および摂食抑制作用の発現には白色脂肪細胞における β_3 受容体の活性化が重要であること (Journal of Biological Chemistry 272巻 (1997年) 17686~17693頁)、更には、同じく遺伝子操作マウスを用いた実験から β_3 アゴニストによる消化管運動抑制作用が白色脂肪細胞における β_3 受容体刺激によって誘発されること (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 287巻 (1998年) 720~724頁) が知られている。

発明の開示

本発明者は β_3 アゴニストの薬効発現には白色脂肪細胞における β_3 受容体の活性化が重要であり、 β_3 アゴニストの白色脂肪細胞に対する作用を減弱させるインスリンが、 β_3 アゴニストの糖尿病、肥満および過敏性腸症候群などの治療効果の発現に対して、抑制的に働く可能性が極めて強いことを見出した。インスリンは食事の摂取など血糖値の上昇によって膵臓 β 細胞より分泌されるホルモンで、末梢組織(筋肉、脂肪組織)でのインスリン感受性糖輸送担体を介する糖取り込みを促進し、血糖値を一定レベルに維持するための重要なホルモンである。糖尿病患者はインスリン分泌量が不足した状態、または末梢組織におけるインスリン感受性低下の状態にあり、その治療として、インスリン強化療法を施すか、またはインスリン分泌促進剤のスルフォニルウレア剤(以下、SU剤と記すこともある)が現在臨床で用いられている。従って、本発明者は、 β_3 アゴニストを臨床応用する場合、肥満や過敏性腸症候群等の患者をはじめ一般的には、食事の摂取による血中インスリン濃度の上昇によって、またインスリン製剤やSU剤を使用している糖尿病患者では、食事の摂取に加えてインスリン製剤の使用やSU剤の使用等による血中インスリン濃度の上昇によって、 β_3 アゴニストの薬効発現が減弱される等の影響を受けることを見出した。

β_3 アゴニストは通常、血中インスリン濃度を上昇させるさまざまな要因の存在下で用いられることが想定される。この場合は、 β_3 アゴニスト自体の作用の強さと血中インスリン濃度による β_3 アゴニストの薬効減弱とのバランスの上で、 β_3 アゴニストの薬効が発現されることになるが、血中インスリン濃度が上昇す

る環境下にあっても、より効率的に β_3 アゴニストの薬効発現ができる方法が望まれている。

β_3 アゴニストの薬理作用がインスリンによって減弱される影響を受けないためには、少なくとも血中インスリン濃度が上昇する食事や、食後高血糖の抑制のために投与される SU 剤またはインスリン製剤などの作用をさけて β_3 アゴニストを作用させることが望ましい。最も簡便には、食後や SU 剤、インスリン製剤の服薬後をさけ、一定時間経過後に β_3 アゴニストを服薬するという方法が考えられる。しかしながら、糖尿病患者に投与する場合にはその病態は一様ではなく、高血糖や SU 剤に対するインスリン分泌の反応性も多様であることから、 β_3 アゴニストの作用を服薬のタイミングで制御することは極めて困難であり、安定した治療法ではない。そこで、 β_3 アゴニストの薬効発現にとって、最も好ましい血中濃度を容易にかつ安定に達成できる方法およびそれに適した製剤の開発が望まれている。

その解決方法として、(1)ある血中濃度を持続的に維持できるような血中半減期の長い β_3 アゴニストを見いだすこと、または製剤的工夫により β_3 アゴニストの望ましい血中濃度を維持すること、(2)インスリンの影響を避けるために食事の摂取やインスリン製剤あるいは SU 剤によって血中インスリン濃度が高レベルとなる一定時間の経過後に、 β_3 アゴニストの血中濃度を上昇させ維持できるような製剤の開発、(3)持続的な β_3 受容体刺激によるエネルギー代謝亢進が生体に及ぼす影響や負の制御が発現する可能性などの複雑な生体反応を回避するため、インスリンの作用時間をさけることができ、かつある一定時間のみ β_3 アゴニストの有効血中濃度を維持できるような製剤的改良を行うこと、(4)日常生活におけるインスリン作用の日内変化を前提として、インスリン作用の低下時に β_3 アゴニストの作用を間欠的に、または周期的に発揮させるように工夫することが考えられる。

即ち、本発明の目的は、 β_3 アゴニストの臨床応用で、糖尿病のみならず肥満、過敏性腸症候群等の β_3 アゴニストの適用となるいざれの疾病的治療においても、 β_3 アゴニストの薬効発現に影響を与える可能性がある血中インスリン濃度を上昇させるさまざまな要因の存在下で β_3 アゴニストを投与する際に、 β_3 アゴニ

ストの血中濃度を薬効発現にとって最も望ましく制御する方法およびそれに適した製剤を提供することである。

図面の簡単な説明

5 図1は、膜制御型製剤の模式図である。図1-Aはコーティングされた原薬、芯粒子を有する徐放顆粒または錠芯を有する徐放錠の模式図であり、図1-Bは核粒子を有する徐放顆粒の模式図である。

符号の説明

10 1 放出制御高分子皮膜
2 原薬、芯粒子または錠芯
3 薬物層
4 核粒子

15 図2は、ヒトの食事摂取後の血中インスリン濃度の経時変化を示しているグラフである。

発明を実施するための最良の形態

本発明は下記の種々の態様の発明を包含する。

[1] β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度制御方法およびその製剤、
[2][3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]
20 アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエステルの血中濃度制御方法およびその製剤、
[3]経口固形製剤、経皮製剤、溶液製剤、坐剤、吸入剤および生分解性埋め込み製剤から選ばれる製剤とする、上記[1]または[2]の血中濃度制御方法およびその製剤、
[4]速効性、徐放性または溶出制御型の経口固形製剤とする、上記[1]または[2]の血中濃度制御方法およびその製剤、
[5]膜制御型またはマトリックス制御による徐放性経口固形製剤とする、上記[1]または[2]の血中濃度制御方法およびその製剤、
[6]腸溶性経口固形製剤とする、上記[1]または[2]の血中濃度制御方法および

その製剤、

[7]溶出制御型製剤とする、上記[1]または[2]の血中濃度制御方法およびその製剤、

[8]軟膏剤、貼付剤および散布剤から選ばれる経皮製剤とする、上記[1]または[2]の血中濃度制御方法およびその製剤、

[9]経口液剤または注射剤とする、上記[1]または[2]の血中濃度制御方法およびその製剤、

[10]速効性または徐放性の坐剤とする、上記[1]または[2]の血中濃度制御方法およびその製剤、

10 [11]吸入剤とする、上記[1]または[2]の血中濃度制御方法およびその製剤、

[12]生分解性埋め込み製剤とする、上記[1]または[2]記載の血中濃度制御方法およびその製剤、

[13]β₃アドレナリン受容体作動薬を投与した際、血中インスリンによる影響を抑えるようにβ₃アドレナリン受容体作動薬の血中濃度を制御する方法、

15 [14]アルカリ化剤、アミノ酸およびゼラチンから選ばれる1種または2種以上と[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエステルを含有してなる製剤、

[15]経口固形製剤である上記[14]記載の製剤、

20 [16]溶液製剤である上記[14]記載の製剤。

本発明におけるβ₃アドレナリン受容体作動薬としては、β₃アドレナリン受容体刺激作用を有する化合物であれば、いずれの化合物を用いてもよい。例えば、[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸もしくはその低級アル

25 キルエステル、EP 6 1 1 0 0 3号公報、WO 9 5 / 2 9 1 5 9号公報、WO 9 6 / 3 5 6 8 5号公報、WO 9 7 / 1 0 8 2 2号公報、WO 9 7 / 1 0 8 2 5号公報、WO 9 7 / 1 6 1 8 9号公報、WO 9 7 / 2 5 3 1 1号公報、WO 9 7 / 4 6 5 5 6号公報、WO 9 8 / 0 3 4 8 5号公報、WO 9 8 / 0 4 5 2 6号公報、WO 9 8 / 0 9 6 2 5号公報、WO 9 8 / 3 2 7 5 3号公報、WO 9 9 / 0 1 4

31号公報、WO 99/29672号公報、WO 99/29673号公報、WO 99/32475号公報、WO 99/32476号公報、WO 99/44609号公報、WO 00/12462号公報、WO 00/35890号公報、WO 00/40560号公報、WO 01/44187号公報、WO 01/60786号公報、WO 01/62705号公報、WO 01/70687号公報、WO 01/83451号公報、WO 01/83452号公報、WO 01/83453号公報、US 4707497号公報、US 5451677号公報、US 5808080号公報およびJournal of Medicinal Chemistry 43巻(2000年)3832~3836頁に記載された化合物が挙げられる。

特に好適であるのは、[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエステルであり、ここにおいて低級アルキルエステルは、炭素数1~6の低級アルキルエステルを意味し、例えば、メチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステルが挙げられる。[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエステルはWO 96/16938号公報に記載の方法で製造することができる。

本発明の β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度制御方法には種々の製剤化が考えられ、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度を一定レベルにまたは一定範囲内で変動させるような製剤であればいずれの製剤でもよく、例えば、長時間血中濃度を持続させる製剤、一定時間経過後に血中濃度を上昇させ持続させる製剤、一定時間経過後に血中濃度を上昇させ速やかに低下させる製剤、血中濃度の上昇と低下を周期的にかつ間隔を制御して行える製剤、更には各患者に独自の最適の血中濃度、周期、間隔等で β_3 アドレナリン受容体作動薬を投与できるよう設計された(オーダーメイド)製剤が挙げられる。経口製剤のほか、経皮製剤、経肺製剤、経粘膜製剤(口腔、鼻腔、直腸等)、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉内注射剤等、投与経路を特に限定するものではなく、 β_3 アドレナリン受容体作動薬を必要な期間に体内に供給し、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度を制御するために、一日投与量を血中濃度の恒常的な制御に必要な頻度(例えば2時

間毎)に分割した速効性の製剤、投与回数を減じることができる徐放性または持続性の製剤、更には、本目的を達成するよう設計された薬剤の定量供給装置またはデバイスを用いた製剤であってもよい。

具体的には、経口固形製剤としては、速効性顆粒剤、速効性錠剤等の速効性経口固形製剤、膜制御型の徐放製剤、マトリックス制御による徐放製剤等の徐放性経口固形製剤、膜制御型の腸溶性経口固形製剤、マトリックス制御による腸溶性経口固形製剤またはこれらを組合わせてなる溶出制御型経口固形製剤が挙げられる。溶出制御型経口固形製剤は、速効性経口固形製剤、徐放性経口固形製剤または腸溶性経口固形製剤を組合わせて溶出制御を可能とした経口固形製剤である。

経皮製剤としては、軟膏剤、貼付剤または散布剤が挙げられる。溶液製剤としては経口液剤または注射剤が挙げられ、坐剤としては速効性坐剤または徐放性坐剤が挙げられ、更にドライパウダー方式の吸入剤または生分解性埋め込み製剤が挙げられる。

長時間血中濃度を持続させる製剤としては、膜制御型の徐放製剤、マトリックス制御による徐放製剤、経皮製剤、徐放性坐剤、生分解性高分子埋め込み製剤等が挙げられる。一定時間経過後に血中濃度を上昇させ持続させる製剤としては、膜制御型の徐放製剤、マトリックス制御による徐放製剤、経皮製剤が挙げられる。一定時間経過後に血中濃度を上昇させ速やかに低下させる製剤としては、膜制御型の腸溶性経口固形製剤、マトリックス制御による腸溶性経口固形製剤が挙げられる。血中濃度の上昇と低下を周期的にかつ間隔を制御して行える製剤としては、溶出制御型経口固形製剤が挙げられる。

[3-[(2R)-[((2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエステルを製剤化する場合、アルカリ化剤、アミノ酸およびゼラチンから選ばれる1種または2種以上を配合することにより、十分な安定性が得られる。

アルカリ化剤としては、例えば、リン酸水素2ナトリウム(12水和物)、リン酸水素2カリウム、炭酸2ナトリウム(10水和物)、酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウム、メグルミン、エデト酸2ナトリウムまたはトロメタモール[トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン]が挙げられる。最も好まし

くは、メグルミンを用いる。

アミノ酸としては、例えば、グリシン、DL-アラニンまたはL-アルギニンが挙げられる。最も好ましくは、L-アルギニンを用いる。

5 アルカリ化剤、アミノ酸またはゼラチンの添加量は、製剤重量の10%以下、好ましくは5%以下、最も好ましくは0.5-2%である。

アルカリ化剤、アミノ酸またはゼラチンは、[3-[(2R)-[[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエステルに賦形剤、結合剤および崩壊剤と共に添加し、粉末製剤とすることができる。また、造粒することにより粒状物とすることができる。粒状物は顆粒剤として用いることができるが、更に、静電気防止または流動性を改善する目的でステアリン酸またはその塩類、ショ糖脂肪酸エステル類、タルク、軽質無水ケイ酸等の滑沢剤を外部に後添加成分として添加してもよい。

15 賦形剤としては、乳糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、ショ糖、エリスリトール、デンプンまたは結晶セルロース等を用いることができ、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、デンプン、ポリビニルアルコールまたはポリビニルピロリドン等を用いることができ、崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、架橋化ポリビニルピロリドンまたはカルボキシメチルスターチナトリウム等を用いることができる。

25 これらの粉末製剤あるいは顆粒剤は、必要に応じて、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、エリスリトール、ソルビトール、マルトース、キシリトール、トレハロース等の糖類、デンプン、結晶セルロース等の適当な賦形剤と共に、ゼラチン製あるいはヒドロキシプロピルメチルセルロース製等のカプセルに充填し、カプセル剤とすることもできる。

また、先の粒状物あるいは粉末製剤に、前述の賦形剤(乳糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、ショ糖、エリスリトール、デンプン、結晶セルロース等)および/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、

カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、架橋化ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤および／またはステアリン酸またはその塩類、ショ糖脂肪酸エステル類、タルク、軽質無水ケイ酸等の滑沢剤を配合・混合し、常法に従って錠剤機により圧縮成形して錠剤化するこ
5 とができる。

このようにして調製した、粉末製剤、顆粒剤、錠剤あるいはカプセル剤は、シリカゲル等の適当な乾燥剤と共に包装することにより、更に安定性を向上させることができる。

また、更に安定性を向上させるためには、アルカリ化剤、アミノ酸またはゼラチ
10 チンと賦形剤、崩壊剤および結合剤を含有する粒状物を予め調製し、これに[3
-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]
プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエ
ステルおよび前述の後添加成分の混合物を添加、混合し、これを常法に従って硬
カプセル用充填機によりカプセル剤とするか、錠剤機を用いて圧縮成形し錠剤と
15 してもよい。

また、アルカリ化剤、アミノ酸またはゼラチンは、[3-[(2R)-[(2R)-
(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-イン
ドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエステルに、必要に応じ
20 て保存剤、嬌味剤または等張化剤と共に添加し、経口液剤、注射剤等の溶液製剤
とすることもできる。保存剤としてはパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安
息香酸エチルおよび／またはパラ安息香酸プロピルを用いることができる。嬌味
剤としてはショ糖、ブドウ糖、果糖、D-ソルビトール、マンニトール等の糖類
またはサッカリンナトリウム等の合成甘味料を用いることができる。等張化剤と
しては塩化ナトリウム、ブドウ糖、D-ソルビトールまたはマンニトール等を用
25 いることができる。更に、香料、着色剤を添加してもよい。

なお、WO 01/40182号には特定の粒子径の[3-[(2R)-[(2R)-
(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-イン
ドール-7-イルオキシ]酢酸を含んでなる固形製剤が記載されているが、アル
カリ化剤、アミノ酸またはゼラチンによる安定化については一切記載されていな

い。

以下に、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度を制御するための各製剤の製造方法および血中濃度制御方法について説明する。

I. 経口固形製剤

5 速効性経口固形製剤

速効性経口固形製剤は、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の物理的および化学的な安定性上許容される賦形剤(乳糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、ショ糖、エリスリトール、デンプン、結晶セルロース)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、10 プルラン、デンプン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等)および崩壊剤(低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、架橋化ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルスターチナトリウム等)を配合して製造することができる。また、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の1日投与量を服用頻度に応じて分割する場合、製剤の一回服用量(通常50mg～200mg程度)当たりの β_3 アドレナリン受容体作動薬含有量を0.5mg以下に減少させた低含量製剤とすることもある。必要に応じて、このような低含量製剤における安定性を向上させる目的で、更に安定化剤を添加し、 β_3 アドレナリン受容体作動薬を含有する速崩壊型の粒状物と/orことができる。この粒状物はそのまま顆粒剤として用いることができるが、更に、静電気防止または流動性を改善する目的でステアリン酸またはその塩類、ショ糖脂肪酸エステル類、タルク、軽質無水ケイ酸等の滑沢剤を外部に添加してもよい。

これらの顆粒剤は、必要に応じて、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、エリスリトール、ソルビトール、マルトース、キシリトール、トレハロース等の糖類、デンプン、結晶セルロース等の適当な賦形剤と共に、ゼラチン製、ヒドロキシプロピルメチルセルロース製等のカプセルに充填し、カプセル剤と/or也可能。

速効性の錠剤は、先の粒状物に、前述の賦形剤および/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、架橋化ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤および/またはステアリン酸またはその塩類、ショ糖脂肪酸エステル類、

タルク、軽質無水ケイ酸等の滑沢剤を配合し、常法に従って錠剤機により圧縮成形して製造することができる。

以上のようにして調製した速効性経口固形製剤は、食前服用することにより、食事またはS U剤の服用に基づくインスリン分泌が開始される前に、 β_3 アドレナリン受容体作動薬を溶出させることができる。

膜制御型の徐放製剤

膜制御型の徐放製剤は、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の物理的および化学的な安定性上許容される賦形剤(乳糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、ショ糖、エリスリトール、デンプン、結晶セルロース等)および結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ブルラン、デンプン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等)を用い、必要に応じて主薬の安定性を向上させる目的で、更に安定化剤を配合し、更に必要に応じて滑沢剤としてステアリン酸またはその塩類、ショ糖脂肪酸エステル類、タルク、軽質無水ケイ酸等を添加して、 β_3 アドレナリン受容体作動薬を含有する非崩壊型の粒状物(芯粒子)または錠剤(錠芯)を製造し、この粒状物(芯粒子)または錠剤(錠芯)に、高分子、油脂等から成る薬物溶出制御皮膜を施し、必要に応じて加熱処理(キュアリング)を施すことにより、製造することができる。あるいは β_3 アドレナリン受容体作動薬の薬物粒子(原薬)に高分子、油脂等からなる溶出制御被膜を直接施し、これに前述の添加剤(賦形剤、崩壊剤、滑沢剤)を配合して、錠剤または顆粒剤とするか、または粒状物とした後に錠剤とすることもできる。

薬物の溶出を制御するための膜成分としては、ミツロウ、カルナウバロウ、セチルアルコール、セチルステアリルアルコール、ベヘニン酸グリセリン、脂質・油脂類、セラック等の樹脂、エチルセルロース等のセルロースエステル類またはポリアクリル酸エステル類等の高分子を用い、これらの膜成分をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン等の有機溶媒溶液、有機溶媒と水との混合液、コーティング用水性懸濁液等を用いて、原薬、芯粒子または錠芯に流動層造粒装置、転動流動層造粒装置等の装置を用いてコーティングし、図1-Aに示したような膜制御型の徐放製剤(コーティングされた原薬、芯粒子を有す

る徐放顆粒または錠芯を有する徐放錠)とすることができます。

図1—Bに示す芯粒子を有する徐放顆粒は、球状ショ糖または球状結晶セルロースを核粒子として、これに β アドレナリン受容体作動薬および結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、デンプン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等)を積層し、必要に応じて賦形剤(乳糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、ショ糖、エリスリトール、デンプン、結晶セルロース等)を添加して芯粒子とし、前述と同様に制御膜を施すことにより、製造することができる。

このとき、制御膜には、セルロースエステル類、ポリアクリル酸エステル類等の高分子と共に、必要に応じて可塑剤として、プロピレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、グリセリルトリアセテート(トリアセチン)、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド、ヒマシ油、流動パラフィン等を添加してもよい。

更に、製剤製造過程での凝集あるいは付着防止剤として、モノステアリン酸グリセリン、タルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム等を溶出制御被膜成分中に添加することができる。また、遮光または識別性の向上を目的として、適当な着色剤を皮膜成分中に添加することができる。着色剤としては、黄色4号、黄色5号、青色1号、青色2号等の水溶性合成色素、これらのアルミニウムレーキ類、タルク、酸化チタン、酸化鉄類、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、リボフラビン、カルミン、ターメリック色素等を添加してもよい。更に、嗜好性を向上させるために、甘味料、香料等を添加してもよい。また、必要に応じて、これら粒状物および錠剤同士の凝集、付着を防止するために、タルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム等を付着防止剤として外部に添加することができる。

更に、徐放顆粒は、必要に応じて、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、エリスリトール、ソルビトール、マルトース、キシリトール、トレハロース等の糖類、デンプン、結晶セルロース等の賦形剤と共に、ゼラチン製、ヒドロキシプロピルメチルセルロース製等のカプセルに充填し、カプセル剤とすることもできる。ある

いは、徐放顆粒に、前述の賦形剤および／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム等の崩壊剤および／またはステアリン酸またはその塩類、ショ糖脂肪酸エステル類、タルク、軽質無水ケイ酸等の滑沢剤を配合し、常法に従って錠剤機で圧縮成形することにより、膜制御型の徐放顆粒を含有する錠剤とすることもできる。

これらの膜制御型の徐放錠および徐放顆粒からの β_3 アドレナリン受容体作動薬の溶出持続期間は溶出制御膜の厚さを増すことにより延長でき、通常、数時間から24時間にわたる持続的な溶出制御が可能である。あるいは、溶出制御膜中の油脂、樹脂または高分子の種類、可塑剤の配合比率などによっても溶出期間の制御は可能である。一方、血中濃度は、製剤の服用量により調節することもできるが、錠芯または芯粒子中に添加する β_3 アドレナリン受容体作動薬量を調節することも可能となる。

マトリックス制御による徐放製剤

マトリックス制御による徐放製剤(顆粒剤、錠剤)は、前述の芯粒子または錠芯の製造時に、ミツロウ、カルナウバロウ、セチルアルコール、セチルステアリルアルコール、ベヘニン酸グリセリン、脂質・油脂類、セラック等の樹脂、エチセルロース等のセルロースエステル類、ポリアクリル酸エステル類等の高分子より成る薬物溶出制御成分を、予め、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、エリスリトール、ソルビトール、マルトース、キシリトール、トレハロース等の糖類、デンプン、結晶セルロース等の適当な賦形剤と共に配合し、成形後、必要に応じて加熱処理(キュアリング)を施すことにより製造することができる。

このとき、溶出制御成分には、セルロースエステル類、アクリル酸エステル類等の高分子と共に、必要に応じて可塑剤として、プロピレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、グリセリルトリアセテート(トリアセチン)、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド、ヒマシ油、流動パラフィン等を添加してもよい。

更に、製剤製造過程での凝集または付着防止剤として、モノステアリン酸グリセリン、タルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等を剤皮

成分中に添加することができる。このほか、識別性の向上等を目的として、適当な着色剤を添加することもできる。着色剤としては、黄色4号、黄色5号、青色1号、青色2号等の水溶性合成色素、これらのアルミニウムレーキ類、タルク、酸化チタン、酸化鉄類、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、リボフラビン、カルミン、ターメリック色素等を添加してもよい。更に、嗜好性を向上させるために、甘味料、香料等を添加してもよい。また、必要に応じて、これら粒状物および錠剤同士の凝集、付着を防止するために、タルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等を付着防止剤として外部に添加することができる。

更に、マトリックス制御型製剤のうち粒状物としたものについては、ゼラチン製、ヒドロキシプロピルメチルセルロース製等のカプセルに充填し、カプセル剤とすることもできる。あるいは、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、エリスリトール、ソルビトール、マルトース、キシリトール、トレハロース等の糖類、デンプン、結晶セルロースなどの賦形剤および/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム等の崩壊剤、ステアリン酸またはその塩類、ショ糖脂肪酸エステル類、タルク、軽質無水ケイ酸等の滑沢剤を配合し、錠剤機で圧縮成形することにより、マトリックス型徐放顆粒を含有する錠剤とすることも可能である。

これらのマトリックス制御型の徐放錠および徐放顆粒からの β_3 アドレナリン受容体作動薬の溶出持続期間は製剤中の溶出制御成分の含有比率を上げることにより延長でき、通常、数時間から24時間にわたる持続的な溶出制御が可能である。あるいは、溶出制御成分となる油脂、樹脂または高分子の種類、可塑剤の配合比率、更には、製剤中に添加される、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、エリスリトール、ソルビトール、マルトース、キシリトール、トレハロース等の水溶性賦形剤の配合比率によっても溶出期間の制御は可能である。一方、血中濃度は、製剤の服用量により調節することもできるが、錠芯または芯粒子中に添加する β_3 アドレナリン受容体作動薬量を調節することで可能となる。

腸溶性経口固形製剤

腸溶性経口固形製剤は、前述のようにして調製した β_3 アドレナリン受容体作動薬を含有する速効性顆粒または徐放顆粒の芯粒子に、中性からアルカリ性域の

pHで溶解する高分子より成る腸溶性皮膜を施すことにより腸溶性の粒状物とする。この場合、腸溶性皮膜に使用する高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCA S)またはアミノアルキルメタアクリル酸共重合物(オイドラギットRS、RL)、そのコーティング用懸濁液等が使用できる。また、これらの高分子の可塑剤として、プロピレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、グリセリルトリアセテート(トリアセチン)、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド、ヒマシ油、流動パラフィン等を添加してもよい。また、必要に応じて、これらの腸溶性粒状物の凝集、付着を防止するために、タルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等を付着防止剤として皮膜内部および/または外部に添加することができる。

以上のようにして調製した腸溶性経口固形製剤は、食事またはSU剤の服用に基づくインスリンの分泌が収束し、その後に薬物の溶出が始まるようにも設計できる。また、必要に応じてこれを、腸溶性皮膜を施さない速効性顆粒と適当な比率で混合することによって、徐放性製剤と類似した血中濃度制御製剤とすることもできる。即ち、このような速効性の顆粒を含有する製剤にあっては、服用後まず速効性の粒状物が胃内で溶解し、 β_3 アドレナリン受容体作動薬が溶出して薬効を発現し、その後、製剤の消化管内における移行に伴うpHの変化により、腸溶性の粒状物が小腸上部から結腸内で溶解するため、再度 β_3 アドレナリン受容体作動薬が溶出する。こうして見かけ上、数時間から24時間にわたる β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度の制御が可能となり、徐放性顆粒剤として機能する。

25 溶出制御型経口固形製剤

溶出制御型経口固形製剤は、前述のようにして調製した速効性経口固形製剤、膜制御型の徐放製剤、マトリックス制御による徐放製剤(徐放性経口固形製剤)または腸溶性経口固形製剤を組合わせて製剤化することによって製造することができる。

例えば、前述の腸溶性粒状物を、消化管下部にて薬物の溶出が開始されるよう設計し、これを腸溶性皮膜を施さない速効性顆粒または徐放顆粒と適当な比率で混合することによって製造することができる。

即ち、速効性経口固形製剤を含有する溶出制御製剤にあっては、服用後まず速効性経口固形製剤が胃内で溶解し、 β_3 アドレナリン受容体作動薬が溶出して薬効を発現し、その後、食事またはSU剤の服用に基づくインスリンの分泌が収束した後、製剤の消化管内における移行に伴うpHの変化により、腸溶性経口固形製剤が結腸等の消化管下部で溶解するため、再度 β_3 アドレナリン受容体作動薬が溶出する。このようにして、血中濃度の上昇と低下を周期的にかつ間隔を制御して行える血中濃度制御製剤として機能する。更に、この腸溶性製剤の芯粒子(錠芯)を、前述の徐放性製剤で置換えた形態の製剤とすることにより、製剤が消化管下部に到達した後にも β_3 アドレナリン受容体作動薬の溶出を持続させることができる。

経口固形製剤全般

このようにして製造した本発明の経口固形製剤は、必要に応じて、適切な材質によりプリスター包装、ヒートシール包装、あるいは瓶包装される。また必要に応じて、シリカゲル等適当な乾燥剤を包装中に封入してもよい。

II. 経皮製剤

経皮製剤としては、軟膏剤、貼付剤、散布剤等が挙げられる。 β_3 アドレナリン受容体作動薬を含有する経皮吸収製剤を調製するためには、原薬をそのまま用いるか、必要ならば吸収率を上げる目的で、適当な粉碎装置、例えば流体エネルギーミル、ボールミル、振動ボールミル、遊星ボールミル等を用いて粉碎し、平均粒子径が $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下となるように微粒子化して用いてもよい。あるいは粉碎工程を経ずに、合成の最終過程で結晶化条件を適当に調節するか、超臨界流体技術などを用いて $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下の微粒子として用いてもよい。更に β_3 アドレナリン受容体作動薬を効率よく吸収させるためには、中鎖脂肪酸モノグリセリド等の適当な吸収促進剤を基剤中に添加してもよい。

軟膏剤

軟膏剤は、油脂性基剤として白色ワセリン、プラスチベース、サラシミツロウ、

精製ラノリン、硬化ヒマシ油等を用い、必要に応じて植物油、流動パラフィン等を添加、混合して粘ちよう性および接着性を調節し、これに微粒子化した β_3 アドレナリン受容体作動薬を添加し、万能混合機、コロイドミル等の適当な練合装置を用い、必要に応じて加温することにより、均一な軟膏剤を製造することができる。これをチューブ、瓶等の適当な容器に充填して軟膏剤とする。

5 また、マクロゴール等から成る水溶性基剤中に β_3 アドレナリン受容体作動薬を同様の装置を用い、必要に応じて加温して均一に混合・分散して軟膏剤とすることもでき、乳剤性基剤または高分子ゲル基剤を使用して軟膏剤とすることもできる。

10 貼付剤

貼付剤を製造するためにはまず、薬物含有粘着基剤を調製する。薬物含有粘着基剤は、ポリビニルピロリドン、ポリイソブチレン、酢酸ビニル共重合体、ポリアクリル酸エステル等の高分子またはこれらの混合物に、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド等の可塑剤および溶剤を添加し均一に混合した後、 β_3 アドレナリン受容体作動薬を添加し二軸エクストルーダー等の練合装置を用いて混合・溶解あるいは分散して、調製することができる。あるいは、予め β_3 アドレナリン受容体作動薬を溶解または分散させた溶剤に前述の高分子および可塑剤を添加し、同様の操作により混合して調製することができる。こうして調製した薬物含有粘着基剤を適当な貼付薬製造装置(例えば、乾燥・裁断機つき貼付薬製造装置:㈱幸袋工作所製)を用いて、適当なフィルム状の支持体(アルミ箔、ポリウレタンフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリエステル不織布、ナイロン不織布等またはこれらを積層し組み合わせたもの)上に塗布・展延し、基剤層を乾燥させた後、保護フィルム(アルミ箔、ポリウレタンフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリエステル不織布、ナイロン不織布、紙(パルプ)等またはこれらを積層し組み合わせたもの)により基剤層を被覆し、投薬量に相当する適当なサイズ(面積)および形状に裁断し貼付剤とすることができる。この貼付剤は、保護フィルムを用時剥離し、胸部、背部、肩等の適当な皮膚上に貼付して使用する。

また、薬物の含有量あるいは基剤の性質上粘着基剤層のみでは皮膚への接着性が乏しい場合は、必要に応じて薬物含有層とは別に粘着層を設けてもよく、あるいは薬物の放出制御が必要な場合は放出制御層および粘着層を薬物含有層の上に更に展延して貼付剤としてもよい。

5 貼付剤からの β_3 アドレナリン受容体作動薬の放出期間は、展延した基剤層の単位面積あたりの β_3 アドレナリン受容体作動薬重量を調節することにより制御でき、通常0.5日から1日、必要に応じて1週間にわたり β_3 アドレナリン受容体作動薬を持続的に供給することができる。また、必要に応じて貼付期間(例えば0.5時間～5時間)を調節することにより、食事あるいはSU剤の影響が及ばないように、目的とする時間帯に限り β_3 アドレナリン受容体作動薬を供給することができる。投与期間中目的の血中濃度を得るために、基剤中の β_3 アドレナリン受容体作動薬濃度を調節することにより製剤からの薬物放出速度を制御するか、あるいは裁断面積を調節する。

III. 溶液製剤

15 経口液剤
経口液剤は、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の安定性を考慮して、生理学的、物理的および化学的に許容される適当な添加剤および溶剤を用いて、pHを9以上、好ましくは10～12、更に好ましくは11から12に調節した化学的に安定な水溶液とすることにより製造することができる。必要に応じて安定化剤を添加することができ、また嬌味を施してもよい。更に必要に応じてメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン等の適当な保存剤を添加することもできる。本製剤は服用間隔を調節することで、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度を制御することができる。一定時間(例えば2時間)おきに服用することで持続的な血中濃度を得ることができる

20 25 注射剤
注射剤は、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の安定性を考慮して、生理学的、物理的および化学的に許容される適当な添加剤および溶剤を用いて、pHを9以上、好ましくは10～12、更に好ましくは11から12に調節した化学的に安定な水溶液とし、塩化ナトリウム、ブドウ糖、D-ソルビトール、マンニトール等の

等張化剤を添加し、更に必要に応じて安定化剤を添加し、これをガラスアンプル、ガラスバイアル、ポリエチレン容器等の適當な容器に充填し、更に、高圧蒸気滅菌を施すことにより製造することができる。また、調製した水溶液を濾過滅菌し、これを無菌的にガラスアンプル、ガラスバイアル、ポリエチレン容器等の適當な容器に充填して製造してもよい。こうして製造した注射剤は、必要な期間薬剤を体内に供給するために、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の一日投与量を血中濃度の恒常的な制御に必要な頻度(例えば2時間毎)に分割して静脈内、筋肉内、皮下または皮内に投与するか、輸液と共に持続的に点滴するか、あるいは適當な持続供給装置またはデバイスを用いて静脈内、筋肉内、皮下または皮内に注入することにより、血中濃度を持続的に制御することができる。具体的には、例えば、MiniMed®(米国Infusaid Inc. 製)、Macroflux®(米国Alza社製)のような持続注入装置、MEDIPAD®(アイルランドElan corporation, plc., 製)のように、皮下または皮内注射用の微小な注射針を備え、皮膚上に固定することができる小型持続注入デバイスに、注射液を充填して製剤とすることができる。

15 IV. 坐剤

坐剤としては、 β_3 アドレナリン受容体作動薬を適當な油溶性または水溶性基剤に分散して速効性の坐剤を製造することもできるし、CeNeS Drug Delivery 社(スコットランド)等が提供する徐放坐剤の技術を適用して、徐放性の坐剤を製造することもできる。

20 V. ドライパウダー方式の吸入剤

また、 β_3 アドレナリン受容体作動薬を、適當な粉碎装置、例えば流体エネルギーミル、ボールミル、振動ボールミル、遊星ボールミルを用いて粉碎し、平均粒子径が10 μ m以下となるように微粒子化するか、粉碎工程を経ずに、合成の最終過程で結晶化条件を適切に調節するか、または超臨界流体技術などを用いて10 μ m以下の微粒子とし、これを適當な吸入剤用デバイスに適用しドライパウダー方式の吸入剤とすることもできる。

VI. 生分解性高分子埋め込み製剤

更に長期間の持続効果を必要とする場合は、ポリ乳酸、乳酸グリコール酸共重合体、ポリ酪酸、ポリヒドロキシ吉草酸、ポリカプロラクトン、架橋化ゼラチン、

コラーゲン等の生分解性高分子を基剤に用いてマイクロスフェアとするか、針状または錠剤型に成形し、埋め込み製剤とする。 β_3 アドレナリン受容体作動薬の溶出期間を調節するには、使用する高分子の分子量を適当に選択することで生体内における分解速度を調節し、また、共重合体にあっては構成比率を適当に選択することにより、 β_3 アドレナリン受容体作動薬を2週間～数ヶ月間にわたり体内に供給することも可能である。

これらの生分解性高分子のマイクロスフェアを調製するには、液中乾燥法、気中乾燥法、晶析法等のいずれの方法を用いてもよい。

ポリ乳酸または乳酸グリコール酸共重合体を用いて液中乾燥法を行う場合は、
10 例えれば、以下のような方法によりマイクロスフェアを製造することができる。ま
ず、流体エネルギーミル、ボールミル等を用いて数ミクロン以下に微粉碎した β
 $_3$ アドレナリン受容体作動薬をエタノール等の適当な有機溶媒に分散あるいは溶
解し、必要に応じて β_3 アドレナリン受容体作動薬の溶解補助剤として乳酸、酢
酸等を添加し、これをポリ乳酸もしくは乳酸グリコール酸共重合体のジクロロメ
15 タン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン等の溶液
中またはこれらの1種もしくは2種以上の混合液中に分散・混合し、スラーリ溶
液とする。このスラーリ溶液を、攪拌下ポリビニルアルコール水溶液(0.1%～
5%)中に滴下分散させ水中油型のエマルジョンとし、更に攪拌しながら、必要
に応じて加温および/または減圧下で分散相である油相(β_3 アドレナリン受容
20 体作動薬および高分子を含むスラーリの液滴)から有機溶媒を留去することによ
り、 β_3 アドレナリン受容体作動薬を含有するポリ乳酸または乳酸グリコール酸
共重合体のマイクロスフェアとすることができます。

気中乾燥法を用いる場合は、前述の β_3 アドレナリン受容体作動薬を含有する
高分子スラーリ溶液を、適当な噴霧乾燥装置を用いて、必要に応じて適当な付着
25 防止の目的でフマル酸、マレイン酸等の有機酸を添加することにより粉末化し、
マイクロスフェアとすることができます。更には、同様の乾燥工程を二酸化炭素超
臨界流体中で行うこともできる。

晶析法を用いる場合は、高分子および β_3 アドレナリン受容体作動薬の貧溶媒
でありかつスラーリ中の有機溶媒と均一に混合可能な溶媒をスラーリ溶液中に

徐々に滴下し、 β_3 アドレナリン受容体作動薬および高分子を析出させることによってマイクロスフェアを調製する。更には、有機溶媒に代えて二酸化炭素を使用した超臨界流体技術により晶析を行ってもよい。

5 このようにして得られた、ポリ乳酸または乳酸グリコール酸共重合体より成る
 β_3 アドレナリン受容体作動薬含有マイクロスフェアは、更に注射用水中で洗浄しマイクロスフェア外の不要成分を除去した後、塩化ナトリウムおよび適当な糖類および／または高分子等を等張化剤および／または分散補助剤として添加して注射用水懸濁液とし、これをガラスバイアルまたはガラスアンプル中に充填し凍結乾燥することにより、水分および溶媒が十分に除去された安定な凍結乾燥注射10 剤とすることができます。これら一連の製造工程は全て、必要に応じて無菌条件下にて行う。使用時には注射用水を必要量添加し再懸濁して用いる。この懸濁液は、適当な口径の注射針を装着した注射器を用いて筋肉内、皮下、皮内または体腔内に注入することができる。

15 このほか、例えば、ポリ乳酸または乳酸グリコール酸共重合体(レジン)を予め粉碎し、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の微粉末と共に均一に混合し、適当な加熱溶融成形装置を用いて針状または錠剤型に成形したのち、必要に応じて放射線減菌等を施し埋め込み剤とする。この埋め込み剤は、外科的処置または適当なデバイスを用いて筋肉内、皮内、皮下または体腔内に埋入することができる。

20 このようにして製造した β_3 アドレナリン受容体作動薬からなる血中濃度制御製剤を、血中濃度制御にとって好適な用法・用量で投与することにより、例えば、食前またはS U剤、インスリン製剤投与前1～数時間、あるいは食事の摂取またはS U剤、インスリン製剤投与と同時～数時間後に投与するか、もしくは1日数回に分割して投与するなどの手段をとることにより、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の最も望ましい薬効発現を得ることができる。

25 実施例

以下に実施例等を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、実施例中、化合物Aとあるのは[3-[(2R)-[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸を意味し、化合物Bとあるのは[3-

$[(2R)-[(2R)-(3-\text{クロロフェニル})-2-\text{ヒドロキシエチル}]アミノ]プロピル]-1H-\text{インドール}-7-\text{イルオキシ]酢酸エチルエステル}$ を意味する。

実施例1：速効性顆粒剤

表1に示す処方に従って、常法により速効性顆粒剤を製造した。

5

表1

| 成 分 | | 処方 | |
|-----|--------------------|--------|--------|
| | | 1-1 | 1-2 |
| 粒状物 | 化合物A | 0.1 g | 0.1 g |
| | 乳糖 | 70.9 | — |
| | D-マンニトール | — | 70.9 |
| | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 10.0 | 10.0 |
| 滑沢剤 | ヒドロキシプロピルセルロース | 2.5 | 2.5 |
| | 軽質無水ケイ酸 | — | 0.5 g |
| 合計 | | 83.5 g | 84.0 g |

実施例2：顆粒剤

表2に示す処方に従って、常法により安定化顆粒剤を製造した。

表2

| 成 分 | | 処方 | | | |
|-----|--------------------|-------|-------|-------|-------|
| | | 2-1 | 2-2 | 2-3 | 2-4 |
| 粒状物 | 化合物A | 0.01g | 0.1g | 0.05g | 0.01g |
| | D-マンニトール | 68.99 | 67.4 | 69.95 | 69.99 |
| | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| | メグルミン | 1.0 | — | 1.0 | 1.0 |
| | L-アルギニン | — | 2.0 | — | — |
| | 滑沢剤 | — | 0.5 g | — | 0.5g |

| | | | | | |
|--|----|--------|--------|-------|-------|
| | 合計 | 82.5 g | 82.5 g | 83.5g | 84.0g |
|--|----|--------|--------|-------|-------|

実施例3：速効性錠剤

表3に示す処方に従って、常法により速効性錠剤を製造した。

表3

| 成 分 | | 処方 | |
|------------|--------------------|--------|--------|
| | | 3-1 | 3-2 |
| 粒状物 | 化合物A | 0.1g | 0.1g |
| | 乳糖 | 70.9 | — |
| | D-マンニトール | — | 70.9 |
| | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 10.0 | 10.0 |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | 2.5 | 2.5 |
| 後 添加 成分 | 結晶セルロース | 16.0g | 15.0g |
| | ステアリン酸マグネシウム | 0.5 | 1.0 |
| | 軽質無水ケイ酸 | — | 0.5 |
| | 合計 | 100.0g | 100.0g |

実験例1：種々のアルカリ化剤による安定化

5 化合物A水溶液(0.1mg/ml)に種々のアルカリ化剤を添加し、高速液体クロマトグラフ法(以下、HPLCと記すこともある)により化合物Aのピーク面積を求めた。この溶液をガラスアンプルに封入し、100°Cで24時間保存した後、再び高速液体クロマトグラフ法により化合物Aのピーク面積を求めた。加熱保存前後の化合物Aピーク面積を比較することにより、化合物A残存率を求めた。

10 結果は表4に示す。

HPLC条件：

カラム：Develosil ODS-5 (150 mm×4.6 mm I.D.)

移動相：0.01 mol/lクエン酸緩衝液、pH 2.5 / アセトニトリル (75 / 25)

検出器：紫外可視分光光度計(検出波長 220 nm)

15 流速：1.0 ml/分

温度：40°C

注入量：化合物Aとして2 μ g

化合物Aはアルカリ化剤の添加により、著しく安定性が改善されることがわかった。従って、化合物Aの製剤化にあたり、これらのアルカリ化剤を添加することにより、安定な製剤が得られることがわかった。

5 表4 各種pH条件下における、化合物A水溶液(0.1 mg/m1)

の苛酷安定性試験結果

(保存条件：ガラスアンプル、100°C、24時間)

| pH 調節剤 | pH | 化合物A 残存率* (%) |
|----------------------|------|------------------|
| 塩酸 | 1.0 | 34.7 |
| 精製水 | 7.1 | 46.7 |
| 5%リン酸水素2ナトリウム(12水和物) | 9.5 | 92.8 |
| 5%リン酸水素2カリウム | 9.7 | 96.4 |
| 5%炭酸2ナトリウム(10水和物) | 11.9 | 93.9 |
| 5%メグルミン | 11.5 | 96.3 |
| 水酸化ナトリウム | 12.7 | 87.8 |

* 化合物A残存率 = $\frac{\text{HPLC法により求めた加熱保存後のピーク面積}}{\text{HPLC法により求めた加熱保存前のピーク面積}} \times 100$

実験例2：アルカリ化剤による安定化

10 アルカリ化剤としてメグルミンを添加して、化合物Aを0.1 mg含有する錠剤を表5に示す処方に従って調製した。この錠剤を高密度ポリエチレン瓶に充填・密栓し、あるいは更にシリカゲルを瓶内に挿入し、40°C 75%RHの条件下で1ヶ月および2ヶ月間保存し、高速液体クロマトグラフ法により総類縁物質量を測定した結果を表6に示す。

15 高速液体クロマトグラフ法は、共栓遠心沈殿管に錠剤6個をとり、HPLC移動相3 mLを加えて超音波水槽中で攪拌、分散させた後、10分間振とうして、錠剤中の薬物を抽出し、更に、毎分10,000回転で10分間遠心分離し、得られた上澄液を試料溶液とし、この試料溶液を実験例1の条件でHPLCに注入し、自動積分法によりそれぞれのピーク面積を測定した。面積百分率法により各錠剤中の類縁物質量(%)を算出した。

メグルミンを添加した実験例 2 の錠剤では、何れの保存期間においても著しい安定性改善効果が認められた。

更に、実験例 2 の粒状物を錠剤化し、高密度ポリエチレン瓶を用いて包装し、シリカゲルを錠剤と共に封入することにより安定性を更に向上させることができた。

5

表 5

| 成 分 | | 処方 | |
|------------|--------------------|---------|---------|
| | | 対照 1 | 実験例 2 |
| 粒状物 | 化合物 A | 0.1mg | 0.1mg |
| | D-マンニトール | 70.9 | 69.9 |
| | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 10.0 | 10.0 |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | 2.5 | 2.5 |
| | メグルミン | — | 1.0 |
| 後 添加 成分 | 結晶セルロース | 15.0mg | 15.0mg |
| | ステアリン酸マグネシウム | 1.0 | 1.0 |
| | 軽質無水ケイ酸 | 0.5 | 0.5 |
| | 合計 | 100.0mg | 100.0mg |

表 6

| 保存期間および条件 | | 総類縁物質量(%) | |
|-------------------------------|---------|-----------|-------|
| | | 対照 1 | 実験例 2 |
| 開始時 | | 0 | 0.08 |
| 40°C / 75% RH / 瓶密栓 | 1ヶ月間保存後 | 0.36 | 0.10 |
| | 2ヶ月間保存後 | 0.45 | 0.12 |
| 40°C / 75% RH / 瓶密栓シリカゲル入り | 1ヶ月間保存後 | 0.16 | 0.11 |
| | 2ヶ月間保存後 | 0.45 | 0.10 |

実験例 3 : ゼラチンによる安定化

粒状物の製造に使用する結合剤として、ヒドロキシプロピルセルロースに代えてゼラチンを使用し、表 7 実験例 3 の粒状物を調製し、これに後添加成分として

結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよび軽質無水ケイ酸を添加、混合し、錠剤機を用いて圧縮成形し錠剤とした。この錠剤を高密度ポリエチレン瓶に充填・密栓し、あるいは更にシリカゲルを瓶内に挿入し、40°C 75%RHの条件下で1ヶ月および2ヶ月間保存し、高速液体クロマトグラフ法により実験例2と同様にして、総類縁物質量を測定した。製剤の処方および安定性試験結果を表7および表8に示す。ヒドロキシプロピルセルロースを使用した対照1の製剤と比較して、実験例3に示したゼラチンを使用した錠剤では、何れの保存期間においても著しい安定性改善効果が認められた。

更に、実験例3の錠剤は高密度ポリエチレン瓶を用いて包装し、シリカゲルと共に封入することにより安定性を更に向上させることができた。

表7

| 成 分 | | 処方 | |
|-------|--------------------|---------|---------|
| | | 対照1 | 実験例3 |
| 粒状物 | 化合物A | 0.1mg | 0.1mg |
| | D-マンニトール | 70.9 | 70.9 |
| | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 10.0 | 10.0 |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | 2.5 | — |
| | ゼラチン | — | 2.5 |
| 後添加成分 | 結晶セルロース | 15.0mg | 15.0mg |
| | ステアリン酸マグネシウム | 1.0 | 1.0 |
| | 軽質無水ケイ酸 | 0.5 | 0.5 |
| | 合計 | 100.0mg | 100.0mg |

表8

| 保存期間および条件 | 総類縁物質量 (%) | |
|--------------------|------------|------|
| | 対照1 | 実験例3 |
| 開始時 | 0 | 0.04 |
| 40°C/75%RH/ 瓶密栓 | 1ヶ月間保存後 | 0.36 |
| | 2ヶ月間保存後 | 0.45 |

| | | | |
|-------------------------------|---------|------|------|
| 40°C / 75% RH / 瓶密栓シリカゲル入り | 1ヶ月間保存後 | 0.16 | 0.04 |
| | 2ヶ月間保存後 | 0.45 | 0.13 |

実験例4：アミノ酸による安定化

化合物A、D-マンニトールおよびステアリン酸マグネシウムから成る混合粉末を調製し、更に安定化剤としてL-アルギニンを添加して、これを更に混合し
5 表9の処方に示す粉末製剤を得た。この製剤を60°C 100% RHの条件下で1週間保存し、高速液体クロマトグラフ法により、共栓遠心沈殿管に化合物A 0.6mgを含む粉末製剤をとる以外は実験例2と同様にして、総類縁物質量を測定した。この製剤の処方および安定性試験結果を表9および表10に示す。対照2の製剤と比較して、実験例4-1および4-2に示したL-アルギニン添加製剤
10 では、化合物Aの安定性が著しく改善された。

実験例4-1および4-2の粉末製剤は更にカプセルに充填しカプセル剤とすることができる。

表9

| 成 分 | 処方 | | |
|--------------|-------|------------|------------|
| | 対照2 | 実験例 4-1 | 実験例 4-2 |
| 化合物A | 0.1mg | 0.1mg | 0.1mg |
| D-マンニトール | 70.9 | 70.9 | 61.9 |
| L-アルギニン | — | 1.0 | 10.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 合計 | 72 mg | 73 mg | 73 mg |

表10

| 保存期間および条件 | 総類縁物質量(%) | | |
|----------------------|-----------|------------|------------|
| | 対照2 | 実験例 4-1 | 実験例 4-2 |
| 開始時 | 0.05 | 0.12 | 0.01 |
| 60°C / 100% RH / 瓶密栓 | 10.05 | 2.72 | 0.54 |

実施例4：安定化錠剤

表11に示す处方に従って、常法により錠剤を製造した。

表11

| 成 分 | | 处方 | | | | |
|-----|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | 4-1 | 4-2 | 4-3 | 4-4 | 4-5 |
| 粒状物 | 化合物A | 0.01g | 0.1g | 0.05g | 0.1g | 0.3g |
| | D-マンニトール | 69.99 | 67.9 | 69.95 | 69.9 | 69.7 |
| | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| | メグルミン | 1.0 | — | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| | L-アルギニン | — | 2.0 | — | — | — |
| | 合計 | 100.0g | 100.0g | 100.0g | 100.0g | 100.0g |

実施例5：安定化錠剤

5

表12に示す处方に従って、常法により錠剤を製造した。

表12

| 成 分 | | 处方 | | |
|-----|--------------------|--------|-------|-------|
| | | 5-1 | 5-2 | 5-3 |
| 粒状物 | D-マンニトール | 70.0 g | 70.0g | 70.0g |
| | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| | メグルミン | 1.0 | 1.0 | 1.0 |

| | | | | |
|-------|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 後添加成分 | 化合物A 結晶セルロース ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸 | 0.05g 15.45 1.0 — | 0.1g 14.9 1.0 0.5 | 0.3g 14.7 1.0 0.5 |
| | 合計 | 100.0g | 100.0g | 100.0g |

実施例6：安定化錠剤

表13に示す処方に従って、常法により錠剤を製造した。

表13

| 成 分 | 処方 | | |
|-------|--------------------|--------|--------|
| | 6-1 | 6-2 | |
| 粒状物 | 化合物A | 0.1g | 0.01 g |
| | D-マンニトール | 70.9 | 69.99 |
| | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 10.0 | 10.0 |
| | ゼラチン | 2.5 | 2.5 |
| | メグルミン | — | 1.0 |
| 後添加成分 | 結晶セルロース | 15.5 g | 15.0 g |
| | ステアリン酸マグネシウム | 1.0 | 1.0 |
| | 軽質無水ケイ酸 | — | 0.5 |
| | 合計 | 100.0g | 100.0g |

実施例7：安定化カプセル剤

表14に示す処方に従って、常法により顆粒(粒状物)を製造しカプセル剤とした。

表14

| 成 分 | 処方 | | |
|-----|-----|-----|-----|
| | 7-1 | 7-2 | 7-3 |

| | | | | |
|-----------------------|---|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 粒 状 物 | 化合物 A D-マンニトール 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース ヒドロキシプロピルセルロース | 0.1 g 70.9 10.0 2.5 | 0.05 g 70.95 10.0 2.5 | 0.01 g 70.99 10.0 2.5 |
| 後 添 加 成 分 | 結晶セルロース ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸 | 15.5 g 1.0 — | 15.0 g 1.0 0.5 | — 1.0 g — |
| | 合計 | 100.0 g | 100.0 g | 84.5 g |
| | 硬質ゼラチンカプセル(4号) | 1000 個 | 1000 個 | 1000 個 |

実施例8：安定化カプセル剤

表15に示す处方に従って、常法により顆粒(粒状物)を製造しカプセル剤とした。

表15

| 成 分 | | 处方 | | |
|-----------------------|--|--------------------------------------|--|--|
| | | 8-1 | 8-2 | 8-3 |
| 粒 状 物 | 化合物 A D-マンニトール 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース L-アルギニン ヒドロキシプロピルセルロース | 0.1 g 60.9 10.0 10.0 2.5 | 0.05 g 60.95 10.0 10.0 2.5 | 0.01 g 60.99 10.0 10.0 2.5 |
| 後 添 加 成 分 | 結晶セルロース ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸 | 15.5 g 1.0 — | 15.0 g 1.0 0.5 | — 1.0 g — |
| | 合計 | 100.0 g | 100.0 g | 84.5 g |
| | ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル(4号) | 1000 個 | 1000 個 | 1000 個 |

参考例 1

化合物A 15 g、軽質無水ケイ酸30 gおよびD-マンニトール705 gをポリエチレン袋に入れて混合し、30号篩を通して、篩過末を得た。

実施例 9：安定化カプセル剤

5 参考例1で得られた篩過末30 g、軽質無水ケイ酸10.8 gおよびD-マンニトール259.2 gをポリエチレン袋に入れて混合し、30号篩を通して。得られた篩過末250 gとD-マンニトール3,810 gをポリエチレン袋に入れて混合した。得られた混合末を流動造粒乾燥機(パウレック社製)に入れて予熱混合し、
10 ヒドロキシプロピルセルロース125 gの水溶液2083 gをスプレーしながら造粒した。得られた造粒末3850.2 gをパワーミル(昭和化学機械工作所製)を用いて整粒した。得られた整粒末3682.8 gと結晶セルロース233.2 gおよび
15 ステアリン酸マグネシウム44 gをタンブラー混合機(昭和化学機械工作所製)を用いて混合後、得られる混合末をカプセル充填機(IMA社製)を用いてゼラチンカプセル4号に充填し、1カプセルあたり化合物A 0.01 mgを含有するカプセル剤を製造した。

実施例 10：安定化カプセル剤

参考例1で得られた篩過末250 gとD-マンニトール3,810 gをポリエチレン袋に入れて混合した。得られた混合末を流動造粒乾燥機(パウレック社製)に入れて予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース125 gの水溶液2083 gをスプレーしながら造粒した。得られた造粒末3,850.2 gをパワーミル(昭和化学機械工作所製)を用いて整粒した。得られた整粒末3,682.8 gと結晶セルロース233.2 gおよびステアリン酸マグネシウム44 gをタンブラー混合機(昭和化学機械工作所製)を用いて混合後、得られる混合末をカプセル充填機(IMA社製)を用いてゼラチンカプセル4号に充填し、1カプセルあたり化合物A 0.1 mgを含有するカプセル剤を製造した。

実施例 11：安定化カプセル剤

参考例1で得られた篩過末150 g、軽質無水ケイ酸6 gおよびD-マンニトール144 gをポリエチレン袋に入れて混合し、30号篩を通して。得られた篩過末250 gとD-マンニトール3,810 gをポリエチレン袋に入れて混合し

た。得られた混合末を流動造粒乾燥機(パウレック社製)に入れて予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース 125 g の水溶液 2,083 g をスプレーしながら造粒した。得られた造粒末 3,850.2 g をパワーミル(昭和化学機械工作所製)を用いて整粒した。得られた整粒末 3682.8 g と結晶セルロース 233.2 g およびステアリン酸マグネシウム 44 g をタンブラー混合機(昭和化学機械工作所製)を用いて混合後、得られる混合末をカプセル充填機(IMA社製)を用いてゼラチンカプセル4号に充填し、1カプセルあたり化合物A 0.05 mg を含有するカプセル剤を製造した。

実施例12：安定化カプセル剤

化合物A 1.625 g、軽質無水ケイ酸 13 g、およびD-マンニトール 1363 g をバーチカルグラニュレータ(パウレック社製)に入れて混合した後、更にD-マンニトール 3,900 g を加えて混合した。得られた混合末 4,953 g を流動造粒乾燥機(パウレック社製)に入れて予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース 152.5 g の水溶液 2,544 g をスプレーしながら造粒した。得られた造粒末 4,562 g をパワーミル(昭和化学機械工作所製)を用いて整粒した。

上記と同様の操作を更に2回繰り返し、12,891 g の整粒末を得た。該整粒末と結晶セルロース 816.2 g およびステアリン酸マグネシウム 154 g をタンブラー混合機(昭和化学機械工作所製)を用いて混合後、得られる混合末 13410 g をカプセル充填機(IMA社製)を用いてゼラチンカプセル4号に充填し、1カプセルあたり化合物A 0.025 mg を含有するカプセル剤を製造した。

製造例1：徐放顆粒の芯粒子

表16および表17に示す処方に従って、常法により化合物Aを含有する芯粒子および球状結晶セルロースまたは球状ショ糖を核粒子とする徐放顆粒の芯粒子を製造した。

25

表16

| 芯粒子成分 | 処方 | |
|-------|-----|-----|
| | 9-1 | 9-2 |
| 化合物A | 2 g | 2 g |
| 乳糖 | 67 | — |

| | | |
|----------------|-------|-------|
| D-マンニトール | — | 66 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 30 | 30 |
| メグルミン | — | 1 |
| 軽質無水ケイ酸 | 1 | 1 |
| 合計 | 100 g | 100 g |

表 17

| 芯粒子成分 | | 処方 | | | | |
|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 10-1 | 10-2 | 10-3 | 10-4 | 10-5 |
| 核粒子 | 球状結晶セルロース | 64 g | — | — | 64 g | 90 g |
| | 球状ショ糖 | — | 64 g | 64 g | — | — |
| 薬物層 | 化合物A | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | デンプン | 24 | — | 25 | — | — |
| | 結晶セルロース | — | 23 | — | 24 | 4 |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | 10 | 10 | 10 | 10 | 5 |
| | メグルミン | — | 1 | — | 1 | — |
| | 合計 | 100 g |

製造例2：徐放錠の錠芯

表18に示す処方に従って、常法により徐放錠の錠芯を製造した。

表 18

| 錠芯成分 | 処方 | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|
| | 11-1 | 11-2 | 11-3 | 11-4 |
| 化合物A | 1.0 g | 1.0 g | 2.0 g | 2.0 g |
| 乳糖 | 81.5 | — | 80.5 | — |
| D-マンニトール | — | 80.5 | — | 79.5 |
| 結晶セルロース | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| メグルミン | — | 1.0 | — | 1.0 |
| 合計 | 100.0g | 100.0g | 100.0g | 100.0g |

製造例3：溶出制御膜用コーティング液

表19に示す処方に従って、常法により溶出制御膜用コーティング液を製造した。

表19

| コーティング液成分 | 処方 | | |
|------------------|-------|-------|-------|
| | 12-1 | 12-2 | 12-3 |
| アクアコート(*1) | 21 g | — | — |
| オイドラギットRS30D(*2) | — | 30 g | — |
| オイドラギットS100(*3) | — | — | 100 g |
| アセチル化モノグリセリド(*4) | 7 | — | — |
| クエン酸トリエチル | — | 1.8 | 10 |
| タルク | 12 | 9 | — |
| ステアリン酸マグネシウム | — | — | 50 |
| シリコーン油 | — | 0.2 | — |
| 精製水 | 60 | 59 | — |
| 合計 | 100 g | 100 g | 160 g |

5 (*1)エチルセルロースの擬似ラテックス、セチルアルコールおよびラウリル硫酸ナトリウムを配合比率87%、9%および4%の割合で配合した、固形分30w/v%のコーティング用水性懸濁液

(*2)アミノアルキルメタアクリル酸共重合体のコーティング用ラテックス懸濁液

10 (*3)メタアクリル酸・メタアクリル酸メチルの1:1共重合体

(*4)アクリル酸エチルと、メタアクリル酸メチルおよびメタアクリル酸共重合体の水系コーティング用懸濁液

実施例13：膜制御型徐放顆粒

15 製造例1の処方10-3で得た徐放顆粒の芯粒子に、製造例3の処方12-2の溶出制御膜用コーティング液を用いて、表20に示す処方に従って、常法により溶出制御膜を施して、膜制御型徐放顆粒を製造した。

表20

| 成 分 | 処方 | | | |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| | 13-1 | 13-2 | 13-3 | 13-4 |
| 芯粒子 | 100 g | 100 g | 100 g | 100 g |
| 溶出制御膜(コーティング液 1 2 - 2 中の固形分として* 5) | 5 | 10 | 15 | 25 |
| 合計 | 105 g | 110 g | 115 g | 125 g |

(* 5) コーティング液を粒子に噴霧し乾燥した後は、精製水が除去されるため固形分のみが残り制御膜を形成する。

実施例14：膜制御型腸溶性顆粒

5 製造例1の処方10-5で得た徐放顆粒の芯粒子に、製造例3の処方12-3の溶出制御膜用コーティング液を用いて、表21に示す処方に従って、常法により溶出制御膜を施して、腸溶性顆粒を製造した。

表21

| 成 分 | 処方 | |
|--|-------|-------|
| | 14-1 | 14-2 |
| 芯粒子 | 100 g | 100 g |
| 溶出制御膜(コーティング液 1 2 - 3 中の 固形分として* 5) | 84 | 168 |
| 合計 | 184 g | 268 g |

10 (* 5) コーティング液を粒子に噴霧し乾燥した後は、精製水が除去されるため固形分のみが残り制御膜を形成する。

得られた腸溶性顆粒は、処方14-1が見かけ密度0.76 g/m³、平均粒径3.28 μm、処方14-2が見かけ密度0.74 g/m³、平均粒径4.14 μmであった。

15 また、得られた顆粒が腸溶性製剤であることを確認するために、溶出試験を行った。顆粒約0.4 gをとり、試験液に日本薬局方崩壊試験法第1液(pH 1.2)または0.05 mol/lリン酸塩緩衝液(pH 7.4)900 mlを用い、日本薬

局方溶出試験法第2法(パドル法)により、試験液温度37°C、毎分100回転で溶出性を評価した。装置には、富山産業(株)製溶出試験器NTR-VS6P型を用いた。試験開始後、30、60、120、180および240分のそれぞれの時間に、ファインフィルターF-72を通してベッセル中の試験液を1mlずつ採取し、試料溶液とした。この試料溶液中の薬物濃度を下記に示すHPLC条件にしたがって定量し、各時間における溶出率を算出した。

5

HPLC条件：

10

カラム：Develosil ODS-5 (150 mm×4.6 mm I.D.)

移動相：0.01 mol/1クエン酸緩衝液、pH 2.5／アセトニトリル(60/40)、

検出器：紫外可視分光光度計(検出波長 220 nm)

流速：1.0 ml/分

温度：40°C

注入量：15 μl

15

結果は表22に示す。

表22

| 時間(分) | 溶出率(%) | | | |
|-------|--------|-------|--------|-------|
| | 処方14-1 | | 処方14-2 | |
| | pH1.2 | pH7.4 | pH1.2 | pH7.4 |
| 30 | 0.0 | 94.8 | 0.0 | 95.0 |
| 60 | 0.0 | 94.6 | 0.0 | 101.7 |
| 120 | 6.6 | 94.7 | 0.0 | 102.1 |
| 180 | 13.8 | 95.1 | 0.0 | 102.3 |
| 240 | 20.4 | 97.6 | 0.0 | 102.6 |

実施例15：膜制御型徐放錠

製造例2の処方11-1で得た錠芯に、製造例3の処方12-2の溶出制御膜用コーティング液を用いて、表23に示す処方に従って、常法により溶出制御膜を施して、膜制御型徐放錠を製造した。

表 2 3

| 成 分 | 処方 | | | |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| | 15-1 | 15-2 | 15-3 | 15-4 |
| 錠芯 | 100 g | 100 g | 100 g | 100 g |
| 溶出制御膜(コーティング液 12 - 2 中の固形分として* 5) | 5 | 10 | 15 | 25 |
| 合計 | 105 g | 110 g | 115 g | 125 g |

(* 5) コーティング液を粒子に噴霧し乾燥した後は、精製水が除去されるため固形分のみが残り制御膜を形成する。

実施例 1 6 : 溶出制御顆粒

表 2 4 に示す処方に従って、常法により腸溶性皮膜用コーティング液を製造した。製造例 1 の処方 9-1 で得た芯粒子に、表 2 4 の処方 16-3 の腸溶性皮膜用コーティング液を用いて、表 2 5 に示す処方に従って、速効性顆粒を混合し、溶出制御顆粒を製造した。

表 2 4

| 成 分 | 処方 | | |
|-----------------------|------|------|-------|
| | 16-1 | 16-2 | 16-3 |
| オイドラギット L 1 0 0 (* 6) | 6.0g | — | — |
| H P M C P | — | 8.0g | — |
| オイドラギット R S 3 0 D | — | — | 30.0g |
| タルク | 3.0 | — | 9.0 |
| ポリエチレングリコール 6 0 0 0 | 1.0 | — | — |
| マイバセット 9-45 (* 7) | — | 0.8 | — |
| クエン酸トリエチル | — | — | 1.8 |
| エタノール | 90.0 | 45.2 | — |
| アセトン | — | 46.0 | — |
| シリコーン油 | — | — | 0.2 |

| | | | | |
|-----|--------|--------|--------|------|
| 精製水 | | | | 59.0 |
| 合 計 | 100.0g | 100.0g | 100.0g | |

(* 6) メタアクリル酸共重合体

(* 7) アセチル化モノグリセリド(99.947 w/w%)、天然トコフェロール(0.033 w/w%)およびクエン酸(0.020 w/w%)の混合物

表 25

| 成 分 | | 処方 | | | |
|-------|------------|--------|--------|--------|--------|
| | | 16-4 | 16-5 | 16-6 | 16-7 |
| 腸溶顆粒 | 芯粒子 | 50.0 g | 50.0 g | 60.0 g | 60.0 g |
| | 腸溶性皮膜(* 8) | 5.0 | 7.5 | 15.0 | 18.0 |
| 速効性顆粒 | | 20.0 g | 20.0 g | 10.0 g | 10.0 g |
| 合 計 | | 75.0 g | 77.5 g | 85.0 g | 88.0 g |

5 (* 8) コーティング液を粒子に噴霧し乾燥した後は、精製水が除去されるため固形分のみが残り制御膜を形成するため、コーティング用ラテックス懸濁液の場合には固形分量としての値である。

実施例 17：油脂性基剤を用いた軟膏

表 26 に示す処方に従って、常法により油脂性基剤を用いた軟膏を製造した。

表 26

| 成分 | 処方 | | | | | |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 17-1 | 17-2 | 17-3 | 17-4 | 17-5 | 17-6 |
| 化合物A(* 9) | 5 g | 10 g | 10 g | 2 g | 5 g | 10 g |
| プラスチベース | 95 | 90 | 80 | — | — | — |
| 白色ワセリン | — | — | — | 98 | 85 | 80 |
| 精製ラノリン | — | — | — | — | 10 | — |
| 流動パラフィン | — | — | 10 | — | — | 10 |
| 全量 | 100 g |

(* 9) 平均粒子径約 1.5 μ m

実施例18：水溶性基剤を用いた軟膏

表27に示す処方に従って、常法により水溶性基剤を用いた軟膏を製造した。

表27

| 成分 | 処方 | | |
|-----------------|-------|-------|-------|
| | 18-1 | 18-2 | 18-3 |
| 化合物A(*10) | 1 g | 5 g | 10 g |
| ポリエチレングリコール4000 | 49 | 45 | 40 |
| ポリエチレングリコール400 | 50 | 50 | 50 |
| 全量 | 100 g | 100 g | 100 g |

(*10)平均粒子径約1.5μm

5 実施例19：溶剤に水を使用した薬物含有粘着基剤を用いた貼付剤

表28に示す処方に従って、常法により溶剤に水を使用した貼付剤用薬物含有粘着基剤を製造し、これを貼付薬製造装置(乾燥・裁断機つき貼付薬製造装置：(㈱幸袋工作所製)を用いて、ポリエチレンをコートしたアルミ箔上(アルミ側)に1平方センチメートル当たり約12.5mgとなるように塗布・展延し、基剤層を乾燥させた後、面積2平方センチメートルの円形状に裁断し薬物含有フィルムとする。このフィルムを更に常法に従ってポリエチレン製の支持フィルムに保持しアルミ箔製保護フィルム(内側材質：アルミ)により基剤層を被覆・密閉し、面積5平方センチメートルの円形状に裁断し貼付剤とした。

表28

| 成分 | 処方 | | | |
|---------------|---------|---------|---------|---------|
| | 19-1 | 19-2 | 19-3 | 19-4 |
| 化合物A(*11) | 5.0 g | 10.0 g | 15.0 g | 20.0 g |
| オイドラギットE100 | 21.7 | 20.5 | 19.4 | 18.2 |
| アセチルクエン酸トリプチル | 10.8 | 10.3 | 9.7 | 9.1 |
| コハク酸 | 0.8 | 0.7 | 0.7 | 0.6 |
| 精製水 | 61.7 | 58.5 | 55.2 | 52.0 |
| 全量 | 100.0 g | 100.0 g | 100.0 g | 100.0 g |

15 (*11)平均粒子径約1.5μm

実施例20：溶剤に有機溶媒を使用した薬物含有粘着基剤を用いた貼付剤

表29に示す処方に従って、常法により溶剤に有機溶媒を使用した貼付剤用薬物含有粘着基剤を製造し、これを貼付薬製造装置(乾燥・裁断機つき貼付薬製造装置：(株)幸袋工作所製)を用いて、ポリエチレンをコートしたアルミ箔上(アルミ側)に1平方センチメートル当たり約12.5mgとなるように塗布・展延し、基剤層を乾燥させた後、面積2平方センチメートルの円形状に裁断し薬物含有フィルムとする。このフィルムを更に常法に従ってポリエチレン製の支持フィルムに保持しアルミ箔製保護フィルム(内側材質：アルミ)により基剤層を被覆・密閉し、面積5平方センチメートルの円形状に裁断し貼付剤とした。

10

表29

| 成分 | 処方 | | | |
|---------------|---------|---------|---------|---------|
| | 20-1 | 20-2 | 20-3 | 20-4 |
| 化合物A(*12) | 5.0 g | 10.0 g | 15.0 g | 20.0 g |
| オイドラギットE100 | 40.2 | 38.1 | 36.0 | 33.8 |
| アセチルクエン酸トリプチル | 20.1 | 19.1 | 18.0 | 17.0 |
| コハク酸 | 1.4 | 1.4 | 1.3 | 1.2 |
| アセトン | 19.9 | 18.8 | 17.8 | 16.7 |
| イソプロピルアルコール | 2.4 | 2.3 | 2.1 | 2.0 |
| エタノール | 11.0 | 10.4 | 9.9 | 9.3 |
| 全量 | 100.0 g | 100.0 g | 100.0 g | 100.0 g |

(*12)平均粒子径約1.5μm

実施例21：経口液剤

表30に示す処方に従って、常法により経口液剤を製造した。

表30

| 成分 | 処方 | | | |
|------------|---------|---------|---------|---------|
| | 21-1 | 21-2 | 21-3 | 21-4 |
| 化合物A | 0.01 mg | 0.05 mg | 0.10 mg | 0.50 mg |
| エデト酸2ナトリウム | 1.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |

| | | | | |
|---------------|---------|---------|---------|---------|
| サッカリンナトリウム | — | — | — | 50.0 |
| 水酸化ナトリウム(*13) | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 精製水 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 全量 | 10.0 ml | 10.0 ml | 10.0 ml | 10.0 ml |

(*13) pH調節剤：本剤のpHを10から11に調節する。

実施例22：注射剤

表31に示す処方に従って、常法により注射剤を製造した。

表31

| 成分 | 処方 | | | | |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 22-1 | 22-2 | 22-3 | 22-4 | 22-5 |
| 化合物A | 0.01 mg | 0.1 mg | 0.5 mg | 1.0 mg | 2.0 mg |
| エデト酸2ナトリウム | 1.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| 塩化ナトリウム | 90.0 | 90.0 | 90.0 | 90.0 | 90.0 |
| 水酸化ナトリウム | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 注射用水 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 全量 | 10.0 ml |

5

実施例23：マイクロスフェア

表32に示す処方に従って、常法によりポリ乳酸(または乳酸グルコール酸共重合体)調製用スラーリ溶液を製造し、常法により液中乾燥法でマイクロスフェアを製造した。

表32

| 成分 | 処方 | | | |
|-------|--------------|------|------|------|
| | 23-1 | 23-2 | 23-3 | 23-4 |
| 固形成分 | 化合物A | 10 g | 10 g | — |
| (*16) | 化合物B | — | — | 10 g |
| | ポリ乳酸 | 90 | — | 90 |
| | 乳酸グルコール酸共重合体 | — | 70 | — |
| | (*14) | | | 90 |

| | | | | | |
|----|---------|--------|--------|--------|--------|
| | 乳酸(*15) | — | 20 | — | — |
| | 固形成分合計 | 100 g | 100 g | 100 g | 100 g |
| 溶媒 | ジクロロメタン | 900 g | — | — | — |
| | アセトニトリル | — | 900 g | — | — |
| | アセトン | — | — | 900 g | 900 g |
| | 全量 | 1000 g | 1000 g | 1000 g | 1000 g |

(*14) 乳酸／グリコール酸モル比および重合度は、目的とする薬物放出期間に合わせて適当なものを選択する。

(*15) 化合物Aの溶解補助剤

(*16) 溶媒留去後はマイクロスフェアの理論組成となる。

5 血中濃度制御効果の確認試験

本発明の血中濃度制御製剤による効果を確認するために、下記試験を行った。

食事摂取後の血中インスリン濃度の経時変化

10 食事の摂取による血中インスリン濃度の経時変化を確認するために、ヒト(6例)に食事を摂取させた後、0分(直後)、20分、40分、1時間、2時間、3時間の血中インスリン濃度を測定した。結果は図2に示す。

食後20分で血中インスリン濃度が急激に上昇し、食後3時間で投与時と同等の血中インスリン濃度となった。

15 従って、インスリンの作用時間をさけるために、一定時間経過後に薬物の血中濃度を上昇させる製剤にあっては、食後3時間経過以後に薬物の血中濃度を上昇させることが望ましい。また、薬物の血中濃度を長時間持続させる製剤にあっては、3時間以上にわたって血中濃度を持続させることが望ましい。

経皮製剤による試験

実施例17の処方17-2で得た軟膏を用いて、経皮吸収試験を行った。

雄性ラット200-250 g (Jcl:SD、日本クレア製)をエーテル麻酔下にて開腹し、採血用カニューレとして左腸骨動脈にポリエチレンチューブ(SP-31、夏目製作所製)を挿入し、この片端を背部より体外に出し、開腹部および背部傷口を縫合した。細菌感染を予防するため、縫合部にペニシリソ溶液(2万単位/m1)を適量塗布した。採血用カニューレにはヘパリン溶液(1000単位/m1)を満た

した。また、薬物を塗布するために左鼠蹊部の体毛を、T字形の安全カミソリを用いて可能な限り除去した。薬物投与は手術の翌日に行った。プラスチベースのみからなるコントロール軟膏または実施例17の処方17-2で得た軟膏(以下、化合物A含有軟膏と記す)約50 μ gをとり、脱毛した右鼠蹊部の直径約2cmの円の中にできる限り均一に塗布した。ラットを固定器(ボールマンケージ)に入れ、経時的(塗布後1、2、3、4、6および8時間)に動脈カニューレより血液を0.5ml採取した。血液は予めヘパリン溶液(1000単位/ml)10 μ lを入れたマイクロチューブに集めた。この血液を直ちに遠心分離(10000g、10分、4°C)し、上清の血漿0.2mlを採取した。血漿中の化合物A濃度をLC/MS/MS法によって測定した。

測定条件:

1) HPLC条件

カラム: Develosil C8(100mm×2.0mm、野村化学)

移動相: 0.1%酢酸:メタノール=50:50(v/v)

流速: 0.25ml/分

温度: 40°C

注入量: 20 μ l

2) MS/MS条件

イオン化モード: ESI (Electrospray ionization)

20 極性: 正

スキャンタイプ: MRM (Multiple reaction monitoring)

モニターラン: 403.2→232.1(化合物A)、407.1→236.1(内部標準)

また、血漿中遊離脂肪酸の濃度はNEFA C-テストワコー(和光純薬)を用いて測定した。なお、血漿中遊離脂肪酸の濃度についてはコントロール軟膏塗布ラットおよび化合物A含有軟膏塗布ラットの両方につき測定し、その変化を比較した。

表33に化合物A投与ラットの血漿中の化合物A濃度の経時変化を示した。コントロール軟膏を塗布した対照ラット(No.1)ではいずれの時点においても化

化合物Aは検出されなかった。一方、化合物A含有軟膏を塗布したラット(No. 2～5)では、塗布2時間後から8時間後の各時点において化合物Aが高濃度に検出された。また、血漿中の化合物A濃度は塗布後3時間目が最も高い値を示した。なお、化合物Aをラットに静脈内投与(1mg/kg)した場合の血漿中消失半減期は α 相0.3時間、 β 相1.4時間であった。

表33

| ラットNo. | 化合物A血漿中濃度(n g/ml) | | | | | |
|-------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 投与後の時間(hr) | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 |
| 対照 1 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| 化合物A含有軟膏塗布群 | | | | | | |
| 2 | n. d. | 190 | 370 | 220 | 50 | 80 |
| 3 | n. d. | 250 | 230 | 260 | 60 | 70 |
| 4 | n. d. | 50 | 120 | 110 | 30 | 80 |
| 5 | n. d. | 320 | 420 | 120 | 160 | 190 |
| 平均値 | n. d. | 203 | 285 | 178 | 75 | 105 |
| 標準誤差 | | 57 | 68 | 37 | 29 | 28 |

n. d. : 検出限界以下(<10ng/ml>)

次に、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の薬理作用発現を確認するために、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の主作用である血漿中遊離脂肪酸濃度上昇の経時変化を調べた。結果は表34に示す。コントロール軟膏を塗布した対照ラット(No. 1)では血漿中遊離脂肪酸濃度に変化は認められなかった。一方、化合物A含有軟膏塗布ラット(No. 2～5)では、塗布2時間後から血漿中遊離脂肪酸濃度の上昇が認められ、その後塗布6時間後まで対照ラットよりも高値を示したが、8時間後にはほぼ対照ラットと同じレベルとなった。

表 34

| ラットNo. | 血漿中遊離脂肪酸濃度(mEq/l) | | | | | |
|-------------|-------------------|------|------|------|------|------|
| | 投与後の時間(hr) | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 |
| 対照 1 | 0.81 | 0.61 | 0.69 | 0.83 | 0.64 | 0.76 |
| 化合物A含有軟膏塗布群 | | | | | | |
| 2 | 1.22 | 1.58 | 1.49 | 1.72 | 0.90 | 0.93 |
| 3 | 1.17 | 1.34 | 1.37 | 1.53 | 1.15 | 0.80 |
| 4 | 0.80 | 1.39 | 1.58 | 1.59 | 0.98 | 0.80 |
| 5 | 0.58 | 1.17 | 1.36 | 1.30 | 0.92 | 0.92 |
| 平均値 | 0.94 | 1.37 | 1.45 | 1.53 | 0.99 | 0.86 |
| 標準誤差 | 0.15 | 0.08 | 0.05 | 0.09 | 0.06 | 0.04 |

以上の結果より、次のことが明らかになった。(1)化合物Aは軟膏剤として皮膚に直接塗布しても体内に吸収される。(2)化合物Aは静脈内投与ではその血漿中半減期が1.4時間であるにもかかわらず、軟膏剤の場合は少なくとも塗布後8時間までその血中濃度を高レベルに維持した。(3)それによって薬理作用発現も長時間にわたって持続した。

従って、経皮製剤とすることにより、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度を、薬効発現にとって最も望ましく制御することができる。

腸溶性経口固形製剤による試験

雄性ラット(Jcl:SD、日本クレア製、300-350g)をエーテル麻酔下にて開腹し、採血用カニューレとして左腸骨動脈にポリエチレンチューブ(S P-31、夏目製作所)を挿入し、この片端を背部より体外に出し、開腹部および背部傷口を縫合した。細菌感染を予防するため、縫合部にペニシリソ溶液(2万単位/ml)を適量塗布した。採血用カニューレにはヘパリン溶液(1000単位/ml)を満たし、薬物投与は手術の翌日に行なった。

イオン交換水にトラガントゴムを溶解し、トラガント溶液(5mg/ml)を作製した。また、酸性リン酸緩衝生理食塩液(150mM NaCl、10mM H

₃PO₄、pH 4.5)にトラガントゴムを溶解し、酸性トラガント溶液(5 mg/m l)を作製した。化合物Aをトラガント溶液に、実施例14の処方14-2で得た製剤を酸性トラガント溶液に懸濁し、経口投与用ゾンデを用いて胃内に強制経口投与した。投与液量は3 m l/kgとした。薬物投与前、および投与後、経時的に採血用カニューレより血液を0.5 m l採取した。血液は予めヘパリン溶液(1000単位/m l)10 μlを入れたマイクロチューブに集めた。この血液を直ちに遠心分離(10000 g、10分、4°C)し、上清の血漿0.25 m lを採取した。血漿中の化合物A濃度はLC/MS/MS法によって経皮製剤による試験と同一の測定条件で測定した。

10 ラットに化合物Aを経口投与した結果、化合物Aの場合投与1時間後の血漿中化合物A濃度は809±162(標準誤差) pg/m lであり、実施例14の処方14-2で得た製剤の場合これに相当する血漿中濃度に達したのは投与後4時間後で、このときの血漿中化合物A濃度は547±173(標準誤差) pg/m lであった。

15 化合物Aは腸溶性経口固形製剤にすることにより、薬物の経口投与後の血漿中への移行を3時間遅らせることができることが確認できた。

従って、腸溶性経口固形製剤とすることにより、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度を、薬効発現にとって最も望ましく制御することができる。

20 また、軟膏剤、腸溶性経口固形製剤以外の本発明の血中濃度制御製剤においても、血漿中化合物A濃度や血漿中遊離脂肪酸濃度は、SU剤投与後や摂食後の血漿中インスリン濃度の上昇とずれて、あるいはインスリン消失後も継続して、高レベルであった。

本発明の血中濃度制御製剤によれば、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度を、薬効発現にとって最も望ましく制御することができる。

25

産業上の利用可能性

本発明の血中濃度制御製剤は、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度を、薬効発現にとって最も望ましく制御することができる製剤である。糖尿病のみならず肥満、過敏性腸症候群等の β_3 アゴニストの適用となるいづれの疾病的治療

においても、 β_3 アゴニストの薬効発現にとって最も望ましい血中濃度を容易にかつ安定的に達成できる。

また、アルカリ化剤、アミノ酸およびゼラチンから選ばれる1種または2種以上と[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエステルを含有してなる本発明の製剤は、十分に安定な製剤である。
5

請求の範囲

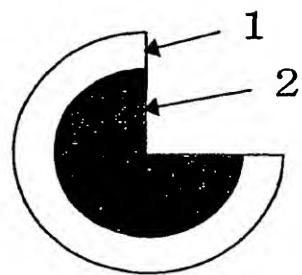
1. β_3 アドレナリン受容体作動薬からなる血中濃度制御製剤。
2. [3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエステルからなる請求の範囲第1項記載の血中濃度制御製剤。
- 5 3. 経口固形製剤、経皮製剤、溶液製剤、坐剤、吸入剤および生分解性埋め込み製剤から選ばれる製剤である、請求の範囲第1項または請求の範囲第2項記載の血中濃度制御製剤。
- 10 4. 速効性、徐放性または溶出制御型の経口固形製剤である、請求の範囲第1項または請求の範囲第2項記載の血中濃度制御製剤。
- 5 5. 膜制御型またはマトリックス制御による徐放性経口固形製剤である、請求の範囲第1項または請求の範囲第2項記載の血中濃度制御製剤。
- 15 6. 腸溶性経口固形製剤である、請求の範囲第1項または請求の範囲第2項記載の血中濃度制御製剤。
7. 溶出制御型製剤である、請求の範囲第1項または請求の範囲第2項記載の血中濃度制御製剤。
8. 軟膏剤、貼付剤および散布剤から選ばれる経皮製剤である、請求の範囲第1項または請求の範囲第2項記載の血中濃度制御製剤。
- 20 9. 経口液剤または注射剤である、請求の範囲第1項または請求の範囲第2項記載の血中濃度制御製剤。
10. 速効性または徐放性の坐剤である、請求の範囲第1項または請求の範囲第2項記載の血中濃度制御製剤。
11. 吸入剤である、請求の範囲第1項または請求の範囲第2項記載の血中濃度制御製剤。
- 25 12. 生分解性埋め込み製剤である、請求の範囲第1項または請求の範囲第2項記載の血中濃度制御製剤。
13. β_3 アドレナリン受容体作動薬を投与した際、血中インスリンによる影響を抑えるように β_3 アドレナリン受容体作動薬の血中濃度を制御する方法。

14. アルカリ化剤、アミノ酸およびゼラチンから選ばれる1種または2種以上および[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸またはその低級アルキルエステルを含有してなる製剤。
15. 経口固形製剤である請求の範囲第14項記載の製剤。
16. 溶液製剤である請求の範囲第14項記載の製剤。

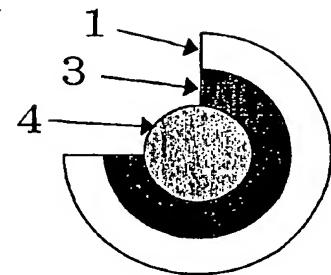
1/2

第1図

1-A

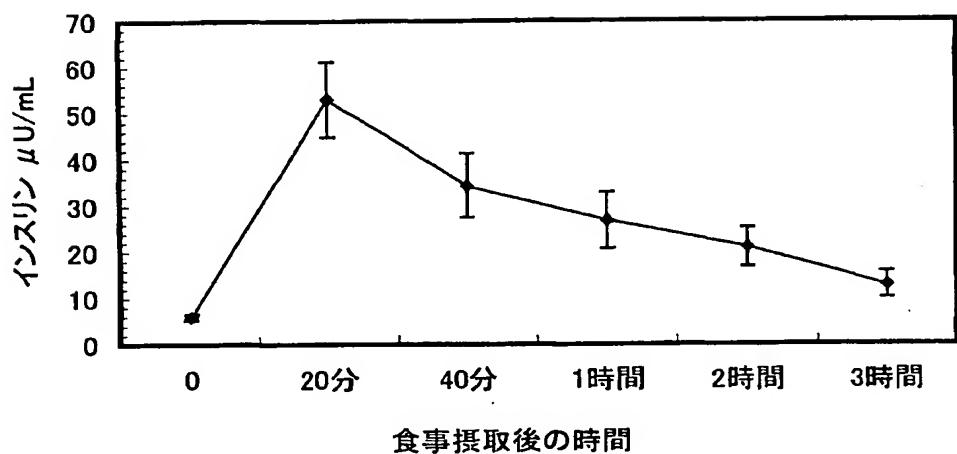


1-B



2/2

第2図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01223

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K31/404, 9/16, 9/20, 9/48, 9/52, 9/06, 9/70, 9/50, 47/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K31/404, 9/16, 9/20, 9/48, 9/52, 9/06, 9/70, 9/50, 47/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | | | |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho | 1922-1996 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2002 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2002 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2002 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | WO 00/00195 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), | 1, 3-13 |
| Y | 06 January, 2000 (06.01.00), & JP 2000-80047 A & AU 9942914 A & EP 1093370 A1 & CN 1305376 A & US 6329403 B1 & KR 2001043455 A | 2, 14-16 |
| X | WO 97/16189 A1 (Merck & Co., Inc.), | 1, 3-13 |
| Y | 09 May, 1997 (09.05.97), & AU 9674845 A & EP 858340 A1 & JP 11-515027 W | 2, 14-16 |
| X | EP 516349 A2 (Imperial Chemical Industries PLC.), | 1, 3-13 |
| Y | 02 December, 1992 (02.12.92), & AU 9217044 A & CA 2068377 A & JP 05-148196 A & US 5393779 A & US 5434184 A & US 5480910 A & RU 2073666 C1 | 2, 14-16 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| "A" | Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "E" | earlier document but published on or after the international filing date | "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "L" | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" | document member of the same patent family |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |

| | |
|--|---|
| Date of the actual completion of the international search 16 April, 2002 (16.04.02) | Date of mailing of the international search report 23 April, 2002 (23.04.02) |
|--|---|

| | |
|--|--------------------|
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | Authorized officer |
|--|--------------------|

| | |
|---------------|---------------|
| Facsimile No. | Telephone No. |
|---------------|---------------|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01223

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | JP 7-228543 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 August, 1995 (29.08.95), (Family: none) | 1,3-13 2,14-16 |
| Y | WO 96/16938 A1 (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 June, 1996 (06.06.96), & AU 9539366 A & JP 8-231504 A & EP 801059 A1 & US 5817689 A & KR 98700277 A & CN 1174549 A & DE 69521529 E & NO 309648 B1 & RU 2137759 C1 | 2,14-16 |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/01223

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K 31/404, 9/16, 9/20, 9/48, 9/52, 9/06, 9/70,
9/50, 47/32

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K 31/404, 9/16, 9/20, 9/48, 9/52, 9/06, 9/70,
9/50, 47/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2002年
 日本国登録実用新案公報 1994-2002年
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | WO 00/00195 A1 (武田薬品工業株式会社) 2000. 01. 06 & JP 2000-80047 A | 1, 3-13 |
| Y | & AU 9942914 A & EP 1093370 A1 & CN 1305376 A & US 6329403 B1 & KR 2001043455 A | 2 14-16 |
| X | WO 97/16189 A1 (メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド) 1997. 05. 09 | 1, 3-13 |
| Y | & AU 9674845 A & EP 858340 A1 & JP 11-515027 W | 2 14-16 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上との文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|--|
| 国際調査を完了した日 16. 04. 02 | 国際調査報告の発送日 23.04.02 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 八原 由美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3451 4C 9261 |

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | 関連する請求の範囲の番号 |
|---------------------|--|--------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| X | EP 516349 A2 (インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ピーエルシー) 1992. 12. 02 | 1, 3-13 |
| Y | & AU 9217044 A & CA 2068377 A & JP 05-148196 A & US 5393779 A & US 5434184 A & US 5480910 A & RU 2073666 C1 | 2 14-16 |
| X | JP 7-228543 A (藤沢薬品工業株式会社) 1995. 08. 29 (ファミリーなし) | 1, 3-13 |
| Y | | 2 14-16 |
| Y | WO 96/16938 A1 (大日本製薬株式会社) 1996. 06. 06 & AU 9539366 A & JP 8-231504 A & EP 801059 A1 & US 5817689 A & KR 98700277 A & CN 1174549 A & DE 69521529 E & NO 309648 B1 & RU 2137759 C1 | 2 14-16 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.